

氏 名	北島 えりか
学 位 の 種 類	博士（医学）
学 位 記 番 号	第 5622 号
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 24 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項
学 位 論 文 名	（高コレステロール血症は脳の A $\beta$ オリゴマーを増加させることでトランスジェニックマウスの記憶障害を加速する）
論文審査委員	主 査 教 授 森 啓                      副 査 教 授 大畑 建治 副 査 教 授 三木 隆己

### 論 文 内 容 の 要 旨

【目的】アルツハイマー病（AD）は A $\beta$  オリゴマーによるシナプス機能障害で始まると考えられている。高コレステロール血症は AD の危険因子であり、AD のモデルマウスに高コレステロール血症を誘導すると、アミロイド病理が加速され、記憶障害を引き起こすことが知られているが、A $\beta$  オリゴマーに対する効果は不明である。そこで本研究では、高コレステロール血症と A $\beta$  オリゴマーの関係を明らかにすることを目的とした。

【対象】我々の研究室で作製した E693  $\Delta$  (Osaka) 変異型ヒトアミロイド前駆体蛋白質（APP）を発現するトランスジェニックマウス（APP<sub>OSK</sub>-Tg マウス）を用いた。このマウスは、8 ヶ月齢で神経細胞内に A $\beta$  オリゴマーを蓄積し、記憶障害を示すことがわかっている。

【方法】5 ヶ月齢の雄の APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスおよび non-Tg littermate マウスに、1 ヶ月間、高コレステロール食あるいは通常食を与えた。6 ヶ月齢で、血清コレステロール値を測定し、高コレステロール血症の確認を行った。空間参照記憶はモリス水迷路により、脳のシナプス密度および A $\beta$  オリゴマー量は免疫組織化学により調べた。

【結果】1 ヶ月間、高コレステロール食を与えた APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスおよび non-Tg littermate マウスはいずれも、通常食を与えたマウスに比べ、高い血清コレステロール値を示した。通常食 APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスおよび高コレステロール食 non-Tg littermate マウスは、空間参照記憶、シナプス密度、A $\beta$  オリゴマー量のいずれも通常食 non-Tg littermate マウスと差がなかった。一方、高コレステロール食 APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスは、空間参照記憶の障害、シナプス密度の低下、A $\beta$  オリゴマーの神経細胞内蓄積を示した。

【結論】高コレステロール血症は、APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスにおいて、脳内の A $\beta$  オリゴマーを増加させ、シナプスを消失させることで記憶障害の加速を引き起こした。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

アルツハイマー病（AD）は A $\beta$  オリゴマーによるシナプス機能障害で始まると考えられている。高コレステロール血症は AD の危険因子であり、AD のモデルマウスに高コレステロール血症を誘導すると、アミロイド病理が加速され、記憶障害を引き起こすことが知られているが、A $\beta$  オリゴマーに対する効果は不明である。そこで本研究では、A $\beta$  オリゴマーモデルマウスである E693 $\Delta$  (Osaka) 変異型ヒトアミロイド前駆体蛋白質（APP）を発現するトランスジェニックマウス（APP<sub>OSK</sub>-Tg マウス）を用い、高コレステロール血症と A $\beta$  オリゴマーの関係を明らかにすることを目的とした。このマウスは、8 ヶ月齢で神経細胞内に A $\beta$  オリゴマーを蓄積し、記憶障害を示すマウスである。5 ヶ月齢の雄の APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスおよび non-Tg littermate マウスに、1 ヶ月間、高コレステロール食あるいは通常食を与え、6 ヶ月齢で、血清コレステロール値を測定した。高コレステロール食を与えた APP<sub>OSK</sub>-Tg マウスおよび non-Tg littermate マウスはいずれも、通常食を与えたマウスに比べ、高い血清コレステロール値を示し、高コレステロール血症を発症していると考えられた。次に、モリス水

迷路により空間参照記憶を、免疫組織化学により脳のシナプス密度と A $\beta$ オリゴマー量を調べたところ、通常食 APP<sup>OsK</sup>-Tg マウスおよび高コレステロール食 non-Tg littermate マウスは、空間参照記憶、シナプス密度、A $\beta$ オリゴマー量のいずれも通常食 non-Tg littermate マウスと差がなかった。一方、高コレステロール食 APP<sup>OsK</sup>-Tg マウスは、空間参照記憶の障害、シナプス密度の低下、A $\beta$ オリゴマーの神経細胞内蓄積を示した。以上の結果から、高コレステロール血症は、脳内の A $\beta$ オリゴマーを増加させ、シナプスを消失させることで記憶障害を引き起こすことが示唆された。

以上の研究成果は、アルツハイマー病の発症分子機構の解明に貢献するものであり、博士（医学）の学位を授与されるに値するものと判定された。